Aus der Chirurgischen Klinik der Universität Tübingen
Ehem. Direktor: Professor Dr. med. W. Dick

Untersuchungen über die peroperative Gerinnungstendenz in verschiedenen Gefäßprovinzen

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Birgit Moll, geb. Dick
aus Prag

1969

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543901_0043

Aus der Chirurgischen Klinik der Universität Tübingen
Ehem. Direktor: Professor Dr. med. W. Dick

Untersuchungen über die peroperative Gerinnungstendenz in verschiedenen Gefäßprovinzen

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Birgit Moll, geb. Dick
aus Prag

1969

Dekan: Professor Dr. J. Hirschmann

1. Berichterstatter: Professor Dr. P. Matis
(Professor Dr. L. Koslowski)

2. Berichterstatter: Privat-Dozent Dr. D. Steichele

FOTODRUCK PRÄZIS Barbara v. Spangenberg KG • Tübingen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
A) Einleitung und Problemstellung	1
B) Eigene Untersuchungen	3
1) Durchführung	3
a) Allgemeines	3
b) Methodik	3
c) Reagenzien	4
d) Statistische Auswertung	5
2) Ergebnisse	7
3) Diskussion der Ergebnisse	13
C) Zusammenfassung	17
D) Literatur	19

A) Einleitung und Problemstellung

Die Faktoren der formalen Thrombogenese, nämlich Veränderungen der Gefäßwand, gesteigerte Blutgerinnungstendenz und Zirkulationsverlangsamung stehen entsprechend der Einheit von Gefäß und Gefäßinhalt (1) in engen Wechselbeziehungen (2).

Die Bedeutung der Gerinnung für eine Gerinnselentstehung ist - da Voraussetzung für die Gerinnselbildung - evident.

Gefäßveränderungen können die Gerinnung über eine Kontaktaktivierung aber auch als Folge der Abgabe von gerinnungsaktiven Gewebefaktoren fördern, und somit ein wesentliches Moment für die Entstehung des Gerinnsels darstellen.

Daß der Gefäßwand jedoch keine entscheidende Rolle für die Thrombose als Symptom der Thrombosekrankheit zuzukommen braucht, geht aus den Versuchen von Jäger (3) und Wessler (4) hervor: Allein bei entsprechender Abstimmung von Gerinnungs- und Zirkulationsgröße einer Vene kommt es zur Bildung von Thrombin bzw. eines Gerinnsels. Diese Konstellation braucht nur (ganz) kurze Zeit zu bestehen (5).

Zirkulation, Gefäßwand und Gerinnung sind somit zusammengehörende Faktoren, deren Gewicht von Fall zu Fall wechselt und deren Priorität für die Thrombogenese im Einzelfall somit nicht immer sicher abzuschätzen ist (2,5). Der Frage, ob in verschiedenen Gefäßprovinzen eine verschiedene Gerinnungstendenz besteht, ist verschiedentlich an Hand einzelner Parameter (6 - 10) nachgegangen worden, doch liegen bis heute - zumindest keine klinisch relevanten, den Stoffwechsel mehrerer Gerinnungsfaktoren in vergleichbaren Gefäßprovinzen erfassende Untersuchungen vor: Physiologischerweise auftretende Veränderungen in verschiedenen Gefäßprovinzen könnten überdies die Anfälligkeit für eine intravasale Gerinnselbildung, d.h. für eine Thrombenbildung mit der Möglichkeit der embolischen Verschleppung dieser Thromben erhöhen. Deshalb sollte, auch um Hinweise für eine Optimierung von Maßnahmen zur Thromboemboliebekämpfung zu erhalten, die peroperative Gerinnungstendenz in verschiedenen Gefäßprovinzen erfaßt werden. Hierzu wurde während operativer Eingriffe aus einer Arterie des Operationsgebietes und der dazugehörenden Vene bzw. aus einem vom Operationsgebiet aus erreichbaren Gefäßpaar zum gleichen Zeitpunkt Blut zur Gerinnungsanalyse entnommen.

B) Eigene Untersuchungen

1) Durchführung

a) Allgemeines

Während eines operativen Eingriffes wurde vom jeweiligen über die Notwendigkeiten der Abnahmetechnik informierten Operateur[+] aus einer vom Operationsgebiet aus erreichbaren Arterie und der korrespondierenden Vene zum gleichen Zeitpunkt Blut entnommen. Mittels silikonierter Spritze und Kanüle wurden jeweils 9 ml arterielles und venöses Blut zu 1 ml Natriumzitrat aufgezogen, durch zwei- bis dreimaliges leichtes Schwenken vermischt und sofort 25 Minuten bei 5000 U/min zentrifugiert. Abpipettieren des Plasmas und Einfrieren in silikonierten Gläschen in Portionen zu 2 ml. Lagerung bei -18°. Auf diese Weise sollte eine serienweise Aufarbeitung einer größeren Anzahl von Proben mit Reagenzien einer Charge unter gleichen äußeren Bedingungen ermöglicht werden.

Auftauen der Proben bei Zimmertemperatur. Jeweils 1 Stunde nach Entnahme aus der Kühltruhe wurden folgende Bestimmungen durchgeführt.

b) Methodik (11, 12) [++]

aa) Rekalzifizierungszeit im Zitratplasma. Die automatische Registrierung einer bestimmten Extinktion im Prothrombinmeter (EEL) ließ die Messungen und Auswertung auch sehr langer Reaktionszeiten zu.

bb) Thromboplastinzeitbestimmung

cc) Faktor VII-Bestimmung

[+] Den damaligen Ärzten der Chirurgischen Universitäts-Klinik Tübingen, insbesondere Herrn Oberarzt Dr. Nagel und Herrn Priv.-Doz. Dr. Mayer sei an dieser Stelle für die Blutentnahmen gedankt.

[++] Die Gerinnungsbestimmungen unter aa) - ee) wurden von Frau Karin Mersch im Gerinnungslabor (Prof. Matis) der Chirurgischen Universitäts-Klinik Tübingen durchgeführt.

dd) Faktor IX-Bestimmung (13,14) mit Kaninchenplasma als Substrat

ee) Faktor X-Bestimmung

ff) Fibrinogenbestimmung nach Claus

gg) Faktor V-Bestimmung

c) Reagenzien

Natriumchlorid-Lösung 0,9 %

Natriumzitrat-Lösung 3,8 %

$CaCl_2$ $^m/_{40}$ und $^m/_{20}$

Thromboplastin-Lösung Roche +

Reagenz zu Faktor V-Bestimmung (Ro 1-8498/1) +

Reagenz zu Faktor VII-Bestimmung (Ro 1-8497-1) +

Reagenz zu Faktor X-Bestimmung (Ro 4-3853-1) +

Stypven RVV (Russel-Viper-Venom, Burroughs-Wellcome & Co., London)

Michaelis-Puffer pH 7,2 bis 7,3

Antithrombin-Reagenz Roche +

Kaninchenplasma im silikonierten System abgenommen

+Diese Reagenzien wurden entgegenkommenderweise kostenlos von der Firma Hoffmann-La Roche AG, Grenzach/Baden, zur Verfügung gestellt.

d) Statistische Auswertung

Die Gerinnungszeiten im arteriellen und venösen Blut verschiedener Gefäßabschnitte wurden als Stichproben gepaarter Beobachtungen unterschiedlichen Umfanges betrachtet. Aus den Einzelwerten x_i wurden die Mittelwerte $\bar{x} = \frac{\Sigma x_i}{N}$ und die Standardabweichung $s_{x_i} = \sqrt{\frac{\Sigma(x_i - \bar{x})^2}{N-1}}$ der arteriellen und venösen Werte, sowie die arteriovenösen Einzeldifferenzen d_i, die mittleren Differenzen $\bar{d} = \frac{\Sigma d_i}{N}$, sowie die Standardabweichungen der Differenzen $s_{d_i} = \sqrt{\frac{\Sigma(d_i - \bar{d})^2}{N-1}}$ berechnet. Zur Entscheidung der Frage, ob die arteriellen und venösen Werte miteinander übereinstimmen (Nullhypothese), oder ob eine signifikante arteriovenöse Differenz vorliegt, wurde der t-Test, der eine normal verteilte Grundgesamtheit voraussetzt, angewandt, und eine Irrtumswahrscheinlichkeit von 2 alpha = oder kleiner 5% vorgegeben. Der der Testgröße $t = \frac{\bar{d}}{s_d} \cdot \sqrt{N}$ entsprechende P-Wert wurde in den Geigy-Tabellen aufgesucht (Dokumenta Geigy, J.R. GEIGY ed. J.R. GEIGY, Basel 1960, Seite 32 - 33). Wenn sich ergab, daß die relative Häufigkeit des Auftretens des betreffenden t-Wertes bei einer wahren arteriovenösen Differenz von Null gleich oder kleiner als 5% ist, wurde die Differenz als signifikant betrachtet (Tab. 1). Die arteriovenösen Unterschiede der Meßgrößen der Gerinnungsfaktoren II, IX sowie die Rekalzifizierungszeit in dem Gefäßgebiet des Beines wurden auch im Prozent des arteriellen Wertes ausgedrückt (Tab. 2). Diese Berechnung wurde mit einer automatischen Rechenmaschine (Programma 101 der Fa. Olivetti, Frankfurt) durchgeführt. Beim verteilungsfreien Wilcoxon-Test wurden die arteriovenösen Paardifferenzen nach ihrem Absolutbetrag geordnet und mit laufenden Nummern (Ordnungszahlen) versehen.

Die Summe der Ordnungszahlen der positiven bzw. negativen Paardifferenzen (T_+ bzw. T_-) wurde berechnet. Mit Hilfe bekannter Tabellen (siehe Dokumenta Geigy, J.R. GEIGY ed., J.R. GEIGY, Basel 1960, Seite 128), wurde der P-Wert bestimmt. Wenn T_- bzw. T_+ die Signifikanzschranke (alpha gleich oder kleiner 5%) überschritt, wurde die betreffende Differenz als signifikant betrachtet (Tab. 3).

2) Ergebnisse

In der beschriebenen Weise wurde während über 200 operativen Eingriffen in der Chirurgischen Universitäts-Klinik Tübingen arterielles und venöses Blut zur Durchführung der Gerinnungsanalysen entnommen. Infolge technischer Mängel bei der Blutabnahme, die entweder als solche sofort erkennbar waren, (etwa ungenügende Füllung der Spritze, geronnenes Blut in der Spritze, Luftblasen in der Spritze), oder erst bei der Aufarbeitung in Erscheinung traten, (etwa Ungerinnbarkeit, Hämolyse in bestimmten Proben), beschränkten wir uns im folgenden auf die Auswertung der Gerinnungsanalysen bei insgesamt 105 Patienten. Im einzelnen handelte es sich um

21 Magenresektionen
Bestimmung der arteriovenösen Differenz zwischen A. und V. gastroepiploica

21 Strumektomien
Bestimmung der arteriovenösen Differenz zwischen A. und V. thyreoidea

12 Strumektomien
Bestimmung der arteriovenösen Differenz zwischen A. carotis und V. jugularis

5 Nephrektomien
Bestimmung der arteriovenösen Differenz zwischen A. und V. renalis

13 Splenektomien
Bestimmung der arteriovenösen Differenz zwischen A. und V. lienalis

6 Lungenresektionen
Bestimmung der arteriovenösen Differenz zwischen A. und V. pulmonalis

27 Herniotomien
Bestimmung der arteriovenösen Differenz zwischen A. und V. femoralis

Da jeweils nur die arteriovenöse Differenz, ermittelt zum gleichen Zeitpunkt bei demselben Patienten betrachtet wird, können für unsere Zwecke bestimmte Größen wie Alter, Geschlecht, Operationsart, Operationsdauer vernachlässigt werden.
Die Ergebnisse der statistischen Auswertung gehen aus den Tabellen 1 - 3 hervor. Tabelle 4 zeigt in einer Übersicht die für die einzelnen Gefäßprovinzen ermittelten Signifikanzen bzw. den hier jeweils festgestellten Trend.

Tabelle 1: Signifikanzberechnung der absoluten arteriovenösen Differenzen, t-Test

Faktoren	Arterieller Wert			Venöser Wert			Arteriovenöse Differenz			N	t	2a
	$\bar{x}$	s_{xi}	$s_{\bar{x}}$	$\bar{x}$	s_{xi}	$s_{\bar{x}}$	$\bar{d}$	s_{di}	$s_{\bar{d}}$			
A./V. fem.												
II	20,30	4,87	0,94	25,37	15,91	3,06	- 5,07	15,67	3,01	27	- 1,68	+ 0,1
VII	34,37	5,50	1,06	36,06	7,37	1,42	- 1,69	4,37	0,84	27	- 2,01	+ 0,05
X	16,39	1,33	0,26	16,61	1,46	0,28	- 0,22	1,00	0,19	27	- 1,15	+ 0,1
R.Z.	333,6	155,2	30,4	438,0	266,8	52,3	-104,3	260,7	51,1	27	- 2	0,05
IX	62,37	13,06	2,67	58,56	10,00	2,04	+ 3,81	13,01	2,66	24	+ 1,43	+ 0,1
IX[x]	55,78	11,42	2,15	49,39	7,21	1,36	+ 5,84	8,6	1,7	27	+ 3,50	- 0,01
A./V. gastroep.												
II	24,62	9,03	1,97	24,93	12,13	2,65	- 0,31	10,80	2,36	21	- 0,13	+ 0,8
VII	37,93	5,90	1,29	37,05	4,47	0,98	+ 0,88	3,88	0,85	21	+ 1,039	+ 0,2
VII[x)]	54,17	8,21	1,79	51,21	7,59	1,66	+ 2,95	6,33	1,38	21	+ 2,137	+ 0,025
X	17,90	1,46	0,32	18,24	2,20	0,48	- 0,33	1,94	0,42	21	- 0,788	+ 0,4
R.Z.	474,88	335,91	73,32	430,02	275,72	60,17	+44,86	288,76	63,01	21	+ 0,712	+ 0,4
IX	61,21	13,69	2,99	59,09	12,04	2,63	+ 2,12	8,14	1,78	21	+ 1,192	+ 0,2
A./V. lien.												
II	20,07	4,54	1,26	19,23	4,24	1,17	+ 0,84	4,64	1,28	13	+ 0,65	+ 0,1
VII	36,30	4,61	1,28	35,92	5,27	1,46	+ 0,38	4,19	1,16	13	+ 0,03	+ 0,5
X	17,84	1,78	0,49	17,50	1,70	0,47	+ 0,34	0,77	0,21	13	+ 1,16	+ 0,1
R.Z.	278,31	57,62	17,40	304,54	91,12	27,52	-26,22	60,18	18,18	11	- 1,44	+ 0,1
IX	55,19	13,18	3,66	56,84	14,79	4,10	- 1,65	7,78	2,16	13	- 0,76	+ 0,5
A./V. thyr.												
II	28,98	18,23	3,98	27,88	22,34	4,87	+ 1,10	29,31	6,40	21	+ 0,171	+ 0,8
VII	33,69	6,14	1,34	35,24	4,22	0,92	- 1,55	4,71	1,03	21	- 1,507	+ 0,1
VII[x)]	52,90	11,21	2,51	48,18	9,04	2,02	4,73	9,53	2,13	20	2,22	+ 0,025
X	17,74	1,60	0,35	17,43	1,32	0,29	+ 0,31	1,01	0,22	21	+ 1,41	+ 0,1
R.Z.	475,95	302,12	65,96	500,73	377,95	82,52	-24,78	481,20	105,06	21	- 0,23	+ 0,8
IX	53,90	8,89	1,99	51,33	11,09	2,48	+ 2,58	10,14	2,27	20	+ 1,136	+ 0,2

A.car./V.jug.											
II	16,71	1,14	0,33	19,42	6,35	1,83	- 2,71	6,38	1,84	12	- 1,47 + 0,1
VII	32,38	3,42	0,99	31,17	6,38	1,84	1,21	5,05	1,46	12	+ 0,83 + 0,4
X	20,04	5,59	1,61	19,96	5,88	1,70	+ 0,08	1,06	0,31	12	+ 0,27 + 0,7
R.Z.	256,83	61,18	17,66	264,00	94,49	27,28	- 7,17	87,60	25,29	12	- 0,28 + 0,7
IX	54,83	5,15	1,49	53,42	4,47	1,29	+ 1,42	3,90	1,13	12	+ 1,26 + 0,2
A./V. ren.											
II	18,40	3,31	1,48	40,90	16,50	7,38	-22,50	15,24	6,82	5	- 3,301 + 0,025
VII	34,80	7,50	3,35	38,50	8,69	3,89	- 3,70	5,01	2,24	5	- 1,652 + 0,1
X	16,50	1,37	0,61	16,80	1,60	0,72	- 0,30	0,45	0,20	5	- 1,500 + 0,2
R.Z.	260,80	62,46	27,93	635,00	468,62	209,57	-374,20	465,73	208,28	5	- 1,797 + 0,1
IX	52,20	8,32	3,72	50,10	16,43	7,35	+ 2,10	15,13	6,77	5	+ 0,310 + 0,7
A./V. pulm.											
II	19,66	5,03	2,06	22,83	7,08	2,90	- 3,16	4,37	1,79	6	- 1,76 + 0,1
VII	33,41	5,44	2,22	31,75	5,39	2,20	+ 1,66	5,43	2,22	6	+ 0,74 + 0,5
X	16,16	0,74	0,30	15,91	0,73	0,29	+ 0,25	0,51	0,20	6	+ 1,25 + 0,1
R.Z.	278,16	83,28	34,13	440,41	319,02	130,74	-162,25	355,06	145,51	6	- 1,1 + 0,1
IX	63,08	15,51	6,35	53,41	14,01	5,74	+ 9,66	13,59	5,56	6	+ 1,73 + 0,1

Zeichenerklärung: In den Tabellen bedeutet: + = größer als, - = kleiner als, α = alpha

+) = Bestimmungen in einer zweiten Serie

Tabelle 2: Signifikanzberechnung der relativen arteriovenösen Differenz (Arteria femoralis / Vena femoralis), t-Test

Faktoren	$\bar{d}$ (%)	s^2_{di}	s_{di}	$s_{\bar{d}}$	N	$t=\frac{\bar{d}}{s_{\bar{d}}}$	2a
II	26,37	4549,31	67,44	12,99	27	2,03	+ 0,05
R.Z.	47,46	9287,05	96,36	18,93	26	2,56	- 0,05 + 0,01
R.Z.[x)]	30,64	4844,82	69,60	13,92	25	2,20	- 0,05 - 0,025
IX b	- 8,40	180,63	13,43	2,58	27	- 3,26	- 0,005
IX a	- 3,91	312,86	17,68	3,61	24	- 1,25	+ 0,1

Tabelle 3: Arteriovenöse Differenzen - Wilcoxon Test

Faktoren	2a	Faktoren	2a	Faktoren	2a
A./V. femoralis		A./V. thyreoidea		A./V. pulmonalis	
II	+ 0,05	II	+ 0,1	II	+ 0,1
VII	+ 0,1	VII	+ 0,1	VII	+ 0,1
X	+ 0,1	X	+ 0,05	X	+ 0,1
R.Z.	+ 0,1	R.Z.	+ 0,1	R.Z.	+ 0,1
IX	+ 0,1	IX	+ 0,1	IX	+ 0,1
IX	- 0,005	A. carotis V. jugularis			
A./V. gastroep.					
II	+ 0,1	II	+ 0,1		
VII	+ 0,1	VII	+ 0,1		
VII	- 0,01	X	+ 0,1		
X	+ 0,1	R.Z.	+ 0,1		
R.Z.	+ 0,1	IX	+ 0,1		
IX	+ 0,05				
A./V. lienalis		A./V. renalis			
II	+ 0,1	II	- 0,1		
VII	+ 0,1	VII	+ 0,1		
X	+ 0,1	X	+ 0,1		
R.Z.	+ 0,05	R.Z.	+ 0,1		
IX	+ 0,1	IX	+ 0,1		

Tabelle 4: Arteriovenöse Differenz bestimmter Gerinnungsaktivitäten, Signifikanz-Übersicht

Gefäß	Aktivität im venösen Blut				
	II	VII	X	IX	Rek.-Zeit
A. femoralis V. femoralis	(-)			+W +%	-t -%
A. gastroep. V. gastroep.		+t +W			
A. lienalis V. lienalis					
A. thyreoidea V. thyreoidea		+t			
A. carotis V. jugularis	(-)				
A. renalis V. renalis	-t	(-)			(-)
A. pulmon. V. pulmon.	(-)	(+)		(+)	(-)

Aktivitätssteigerung bzw. Verkürzung der Reaktionszeiten im venösen Blut

+t Absolute Differenz statistisch signifikant im t-Test

+% Relative Differenz (bezogen auf arteriellen Wert) statistisch signifikant, t-Test

+W Differenz, statistisch signifikant, Wilcoxon-Test

(+) Keine Signifikanz, jedoch Differenz des Mittelwertes größer als 5% (II, VII, IX, X) bzw. 10% (Rekalzifizierungszeit)

Aktivitätsminderung bzw. Verlängerung der Reaktionszeiten entsprechend -t, -%, (-)

Die Ergebnisse lassen sich wie folgt zusammenfassen:

Auffällig ist eine Verlängerung der Thromboplastinzeit (Abnahme des Quickwertes) als Maß für die Prothrombinaktivität im Bereich der V. femoralis, jugularis, renalis und pulmonalis. Dieses Aktivitätsgefälle zwischen Arterie und Vene ist nur im Falle der V. renalis (t-Test) signifikant.

Die Gesamtgerinnungstendenz gemessen an der Rekalzifizierungszeit ist im Bereich der V. femoralis, renalis und pulmonalis verringert. - Ein signifikanter Unterschied, und zwar hinsichtlich der absoluten als auch der relativen Differenz wurde lediglich zwischen A. und V. femoralis festgestellt.

Die Faktor IX-Aktivität ist im Bereich der V. femoralis gegenüber der A. femoralis erhöht. Diese Erhöhung ist (t-Test, Wilcoxon-Test) signifikant. In der V. pulmonalis ist diese Erhöhung gegenüber der A. pulmonalis nicht signifikant.

Die Faktor VII + X-Aktivität findet sich gegenüber der jeweiligen Arterie in der V. gastroepiploica (t-Test, Wilcoxon-Test) und in der V. thyreoidea (t-Test) signifikant, in der V. pulmonalis deutlich, jedoch nicht signifikant erhöht; in der V. renalis ist sie angedeutet geringer

Bei einer begrenzten Anzahl ergänzender Bestimmungen war die Faktor V-Aktivität in der V. renalis gegenüber der A. renalis allerdings nicht signifikant erniedrigt.

Die Faktor X-Aktivität zeigte sich bei unseren Untersuchungen nirgends eindeutig oder angedeutet verändert, ebensowenig die Fibrinogenkonzentration in einer Reihe zusätzlicher Bestimmungen.

3) Diskussion

Unter dem Begriff latente Gerinnung (15,16) bzw. continuous clotting (17) faßt man alle Einzelbefunde zusammen, die dafür sprechen, daß in der Blutbahn ständig (18) bzw. unterschwellig Gerinnungsvorgänge ablaufen.

Nach Seegers (19) entstehen bei Abbau von Prothrombin zu Thrombin Faktor VII (Auto-Prothrombin I), Faktor IX (Auto-Prothrombin II) und Faktor X. Lasch und Róka (16) konnten zeigen, daß in den Mitochondrien der Leber einige dieser Abbauprodukte (nämlich Faktor VII und IX) wieder zum Aufbau von Prothrombin verwendet werden (s.a. 20).

Prothrombin-Abbau und Elimination dieser hierbei entstehenden Stoffwechselprodukte aus dem Kreislauf durch das RES (16, 21, 22) sind in einem Gleichgewicht. Das in Spuren intravasal freiwerdende Thrombin (23) wird sehr schnell durch Antithrombine neutralisiert. Es findet sein (empfänglichstes) Substrat offenbar in den Thrombozyten (24), an denen es die viskose Metamorphose auslöst. Fibrinogen hat unter normalen Bedingungen somit an diesen Stoffwechselvorgängen, d.h. an diesem Umsatz von Gerinnungsfaktoren notwendigerweise gar nicht teil.[+] Hieraus erklärt sich auch die gegenüber anderen Gerinnungsfaktoren viel längere Halbwertzeit. Bei Blutstagnation nimmt der Prothrombin-Abbau zu Thrombin in der Zeiteinheit zu, die Clearance ab (25).

Wir haben somit unter den Bedingungen einer Normozirkulation als Ausdruck der latenten Gerinnung an einer bestimmten Stelle des Kreislaufs eine bestimmte Gerinnungstendenz als Voraussetzung für die Manifestierung von Gerinnungsvorgängen.

[+]Dies ist auch ein Grund weshalb die Auffassungen über die Existenz einer latenten Gerinnung bzw. Zweckmäßigkeit dieses Begriffes geteilt sind (s. hierzu 26).

Ätiologischer und Lokalisationsfaktor für das Auftreten einer gesteigerten intravasalen Gerinnungstendenz bzw. einer intravasalen Gerinnung wären zunächst die Hypozirkulation bzw. alle jene Faktoren, die zu einer entsprechend verlangsamten Zirkulation führen. Die mit dem Begriff der latenten Gerinnung umschriebenen Stoffwechselvorgänge können jedoch auch durch eine Reihe weiterer Faktoren angestoßen bzw. intensiviert werden (27,28,29).

1. durch direkte Aktivierung von Prothrombin im Gefäß, etwa autokatalytisch durch Thrombinspuren, Trypsin, Schlangengifte

2. Aktivierung des sogenannten Extrinsic-Systems durch Freisetzung von Gewebeextrakten in das zirkulierende Blut, etwa bei Gefäßwandverletzungen und Karzinom, Zellzerfall bluteigener Zellen und

3. Aktivierung des sogenannten Intrinsic-Systems durch Substanzen, die an der Kontaktphase des Gerinnungssystems eingreifen, etwa Gefäßwandveränderungen insofern, als sie kontaktaktivierend wirken, partikuläre Substanzen, Endotoxin.

Eine intravasal erhöhte Gerinnungstendenz kann an einer bestimmten Stelle des Gefäßsystems oder multilokulär, an verschiedenen Stellen mehr oder weniger isoliert, gleichzeitig oder phasenverschoben auftreten.

Ein isolierter intravaskulärer Gerinnungsprozeß stellt ein vergleichsweise harmloses Ereignis dar, solange es nicht durch Zusatzmechanismen, z.B. gehemmte Fibrinolyse, verminderte Phagozytoseleistung zu einem "Zusammenfließen" multilokulärer, disseminierter, Bezirke gesteigerter Gerinnungstendenz und damit einer generalisierten intravasalen Gerinnung kommt. Auch die Hypozirkulation ist ein solcher Zusatzmechanismus.

Es ist somit nur sinnvoll, während einer umschriebenen Zeitspanne - und dies trifft für die Zeit nach einem operativen Eingriff zu - die Menge des überhaupt aktivierbaren

Materials zu begrenzen und die Zirkulation so zu fördern, daß es zu einer die intravasalen Gerinnungsvorgänge aktivierenden Konstellation von Gerinnungs- und Zirkulationsgröße gar nicht kommen kann (30).

Bei der Besprechung unserer Ergebnisse ist zunächst davon auszugehen, daß mit den gemessenen Reaktionszeiten Hinweise auf die jeweilige Aktivität der Gerinnungsfaktoren, nicht jedoch auf etwaige Konzentrationsveränderungen gegeben werden. Wir haben uns, von den Vorstellungen von Lasch und Seegers ausgehend, auf die Bestimmung der Faktoren II, VII, IX und X, als Globaltest auf die Bestimmung der Rekalzifizierungszeit beschränkt. In einer begrenzten Anzahl von Proben wurden zusätzlich die Faktoren I und V erfaßt; eine Bestimmung des Faktors VIII, von Hemmkörpern der Blutgerinnung bzw. Faktoren der Fibrinolyse, sowie Thrombozytenzählungen wurde nicht vorgenommen. In diesem Zusammenhang muß beachtet werden, daß bei Aktivierung eines intravasalen Gerinnungsprozesses das fibrinolytische System mitaktiviert wird - im Sinne einer Koppelung von Gerinnung und Fibrinolyse (31). Unter anderem aus diesem Grunde ist ein gegensätzliches Verhalten von Reaktionszeiten bei Bestimmung einzelner Faktoren bzw. von Globaltesten, (in unserem Falle der Rekalzifizierungszeit) durchaus nicht widersprüchlich, sind doch Globalteste definitionsgemäß Resultierende zahlreicher z.T. gegensinniger Einzelaktivitäten.

Die Bestimmung der Thromboplastinzeit erlaubt Rückschlüsse auf den Faktor II (und Faktor V), sofern die gleichzeitige Bestimmung der Faktoren VII und X hierbei berücksichtigt wird, d.h. diese Reaktionszeiten sich nicht gleichsinnig verändern. Das gilt ebenso für die Interpretation der Reaktionszeiten bei der Faktor VII-(d.h. Faktor VII + X)-Bestimmung sowie der Faktor X-Bestimmung.

Bei der Faktor IX-Bestimmung kann insbesondere durch verschiedengradige Kontaktaktivierung eine gesteigerte Faktor IX-Aktivität vorgetäuscht werden. In unseren Untersuchungen schien sich die Dauer der Lagerung des Plasmas in tiefgefrorenem Zustand aktivitätssteigernd auszuwirken. Doch sind die ermittelten Differenzen an sich, da es sich um Paarvergleiche handelt, wohl in jedem Falle schlüssig.

Die größten arteriovenösen Differenzen finden sich im Bereich der A./V. femoralis in sehr guter Übereinstimmung mit der Vorstellung von Seegers und Lasch.

Als Zeichen des Prothrombinabbaus bzw. einer latenten Gerinnung findet sich im venösen Schenkel eine signifikante Erhöhung der Faktor IX-Aktivität bei deutlicher (wenn auch nicht signifikanter) Abnahme der Prothrombinaktivität. Diese kann zur signifikanten Abnahme der Gesamtgerinnungstendenz im venösen Bereich beitragen.

Im Bereich der A./V. pulmonalis findet sich ein gleichsinniges, wenn auch im Hinblick auf die geringe Anzahl der Fälle nicht signifikantes Verhalten.

Nur in diesen Kreislaufbezirken lässt sich dieses reziproke Verhalten von Faktor II und IX feststellen; somit dürfte hierfür eine lange Kreislaufstrecke Voraussetzung sein. Die Kreislaufstrecke A./V. pulmonalis wäre der Kreislaufstrecke A./V. femoralis in etwa gleichzusetzen.

Die signifikante Erhöhung der Faktor VII-Aktivität im Bereich der A./V. gastroepiploica bzw. thyreoidea (bei gegensinnigem Verhalten der Reaktionszeit der Faktor X-Bestimmung!) könnte so interpretiert werden, daß hier erst eine Teilstrecke des Prothrombinabbaus zurückgelegt ist.

Für die Erklärung der Befunde im Bereich der A./V. renalis bietet sich die erhebliche fibrinolytische Tendenz im Bereich des venösen Schenkels (Rekalzifizierungszeit!) an. Da in die Bestimmung der Thromboplastinzeit wesentlich auch der Faktor V eingeht, wäre deren signifikante Verlängerung verständlich.

Unsere Untersuchungen stellen einen Querschnitt zu einem bestimmten Zeitpunkt während eines operativen Eingriffes dar. Sie belegen die aus den Untersuchungen von Seegers, Lasch, Späth zu postulierende Anfälligkeit a priori hämodynamisch benachteiligter Regionen (6). Die Bedeutung der postoperativen Kreislaufsituation (32,33,34) für die Thromboembolieberеitschaft bzw. -gefährdung, wie sie auch durch die Untersuchungen von Roemer (35) aber auch durch sorgfältige Längsschnittuntersuchungen der letzten Zeit (36) in diesem Zusammenhang eindrucksvoll belegt wurden, wird vor diesem Hintergrund besonders gut verstanden.

C) Zusammenfassung

Bei 105 Patienten der Chirurgischen Universitäts-KlinikTübingen wurde peroperativ aus korrespondierenden arteriellen und venösen Gefäßen Blut entnommen und die arteriovenöse Differenz der Gerinnungsfaktoren II, VII, IX und X (vereinzelt auch der Faktoren I und V) sowie der Rekalzifizierungszeit als Globaltest bestimmt und auf ihre Signifikanz geprüft.

Die Prothrombinaktivität ist, gemessen an der Thromboplastinzeit im Bereich der V. femoralis, V. jugularis, V. renalis (signifikant) und V. pulmonalis gegenüber der A. femoralis, A. carotis, A. renalis und A. pulmonalis verringert.

Die Gesamtgerinnungstendenz ist im Bereich der V. femoralis (signifikant), V. renalis und V. pulmonalis gegenüber der A. femoralis, A. renalis und A. pulmonalis verringert.

Die Faktor IX-Aktivität ist im Bereich der V. femoralis (signifikant) und V. pulmonalis gegenüber der A. femoralis und A. pulmonalis erhöht.

Die Faktor VII-Aktivität ist in der V. gastroepiploica (signifikant), V. thyreoidea (signifikant), und V. pulmonalis gegenüber der A. epiploica, der A. gastroepiploica, der A. thyreoidea und A. pulmonalis erhöht.

Die Faktor X-Aktivität wies, ebenso wie die Fibrinogenkonzentration, keine Unterschiede auf.

Diese Ergebnisse sind im Sinne der Vorstellungen und Befunde von Seegers (Prothrombinabbau) und Lasch (latente Gerinnung) zu interpretieren. Sie unterstreichen die Bedeutung der postoperativen Kreislaufsituation in der unteren Extremität für das Thromboemboliegeschehen.

D) Literatur

1) Morawitz, P.: Verhandlg. Dt. Ges. Kreislauff. 7. Tagung(Th. Steinkopff, Darmstadt 1934) S. 80

2) Dick, W.: Medizinische, 1958: 543, Mkurse Ärztl. Fortb. 9: 109 (1959) u. Berliner Med. J. 11: 14 (1960) sowie Chirurg. 33: 337 (1962)

3) Jäger, A.: Ztschr. exp. Med. 100: 502 (1937)

4) Wessler, S.: Fed. Proc. 22: 1366 (1963) u. Verhandlg. Dt. Ges. Kreislauff. 29. Tagung (Th. Steinkopff, Darmstadt 1963, S. 97)

5) Naegeli, Th. u. P. Matis: Die thromboembolische Krankheit. Erg. Chir. 38: 1 (1953), sowie in: Naegeli, Th., P. Matis, R. Groß, H. Runge, H.W. Sachs: Kurzes Handbuch der thromboembolischen Erkrankungen, 2. Aufl. F.K. Schattauer, Stuttgart 1960, S. 261 u. S. 788

6) Holloway, J.K. u. L.M. Blackfort: Amer. J. Med. Sci. 168: 732 (1924)

7) Hengstmann, H., D. Klien, M. Becker: Dt. Arch. klin. Med. 206: 459 (1960b)

8) Worowski, K., S. Niewiarowski, J. Prokopowicz: Thromb. Diath. haem. 12: 87 (1964)

9) Prokopowicz J., S. Rejniak, S. Niewiarowski, K. Worowski: Thromb. Diath. haem. 12: 396 (1964)

10) Lasch, H.G., J. Pfisterer u. K. Schimpf: Acta haemat. 17: 280 (1957)

11) Jürgens, J. u. F.K. Beller: Klinische Methoden der Blutgerinnungsanalysen (G. Thieme, Stuttgart 1958)

12) Hiepler, E.: Einführung in die Methodik der Blutgerinnungsbestimmung, Laborarztverlag Würzburg, sowie
Einführung in die Methodik der Blutgerinnungsbestimmung, hrsg. von der Dt. Hoffmann-La Roche AG, Grenzach, Baden

13) Egli, H. u. W. Schneider: Thromb. Diath. haem. 7: 532 (1962)

14) Gutjar, W.: Inaugural-Dissertation, Bonn 1968

15) Róka, L.: Habil. Schrift, Frankfurt 1952

16) Lasch, H.G u. L. Róka: Zschr. physiol. Chemie 294 :30 (1953)

17) Astrup, T.: Blood 11: 78 (1956) u. Medizinische, 42: 1972 (1957)

18) Laki, K.: Blood 8: 845 (1953)

19) Seegers, W.H.: Advances Enzymol 16: 23 (1955) u. Prothrombin, Havard University Press Cambridge / Mass. 1962

20) Alkjersig, N. u. W.H. Seegers: Amer. J. Phys. 183: 111 (1955)

21) Spaeth, E.H., H. J. Horrowitz, D. Zucker-Franklin, J. Cintron u. J.J. Biesinski: Blood 17: 196 (1961)

22) Lee, R.: J. Exp. Med. 115 : 1065 (1962)

23) Sternberger, L.A. u. F. Maltaner: Science 114: 414 (1951)

24) Lüscher, E.F.: Schweiz. Med. Wschr. 86: 345 (1956) u. Schweiz. Med. Wschr. 89: 1021 (1959)

25) Lasch, H.G.: in: Verhandlungen Dt. Ges. f. Kreislauff. 29. Tagung, S. 41 - 50

26) Hjort, P. u. R. Hasselbach: Thromb. Diath. haem. 6: 580 (1961)

27) Müller-Berghaus, G.: in E.F. Mammen, G.F.Anderson u. M.I. Barnhart: Disseminated Intravascular Coagulation, F.K.Schattauer, Stuttgart 1969, S. 45

28) MacKay, D.G.: Proc. Roy Soc. of Med. 61: 1129 (1968) u. Disseminated Intravascular Coagulation, P.B. Hoeber, New York 1965

29) Hardaway, R.M.: in E.F. Mammen, G.F. Anderson u. M.I. Barnhart: Disseminated Intravascular Coagulation, F.K. Schattauer, Stuttgart 1969, S. 159

30) Mayer, W.: Thromboembolieprophylaxe in der Chirurgie, F.K. Schattauer, Stuttgart 1967

31) Niewiarowski, S., O. Prou-Wartelle: Thromb. Diath. haem. 3: 593 (1959)

32) Pauschinger, P., P. Matis u. H. Rieckert: in Haberland G.L. u. P. Matis (Hrsg): Neue Aspekte der Trasylol-Therapie, Band 3, S. 81

33) Müller, E., H.A. Thies u. P. Matis: Zirkulationsbeschleunigung des Blutes durch Trasylol, Wiss. Ausstellung Dt. Chirurgen-Kongreß 1969

34) Haberland, G.L., P. Matis, P. Pauschinger, H.A. Thies u. H. Vinazzer: Med. Welt 20 : 1270 (1969)

35) Roemer, H.: in Koller, Th. u. W. Merz S. 909 (Hrsg.): Thrombose und Embolie, B. Schwabe, Basel 1955

36) Wülfing, D., H. Egli u. H. Kalinke: Langenb. Arch. Klin. Chir. 323: 32 (1968)

Herrn Professor Dr. P. Matis danke ich für Überlassung des Themas sowie für Hinweise und Anregungen bei Abfassung der Arbeit.

Lebenslauf

Am 24.12.1941 wurde ich, Birgit Moll, geb. Dick, als 3. Tochter des Universitätsprofessors Dr. med. Walter Dick und seiner Ehefrau Rosalie geb. Weilguny in Prag geboren. 1945 wurde meine Familie von dort vertrieben. In Klagenfurt und Köln besuchte ich die Grundschule, in Köln und Tübingen die Oberschule. 1961 legte ich am Wildermuth-Gymnasium in Tübingen die Reifeprüfung ab. Im Sommersemester 1961 begann ich in Tübingen das Studium der Medizin. 1962 bestand ich dort das Vorphysikum und 1964 das Physikum. Das 1. klinische Semester studierte ich ebenfalls in Tübingen, das 2. und 3. klinische Semester in Wien. Zum Wintersemester 1965/66 kehrte ich nach Tübingen zurück, wo ich 1967 das Staatsexamen ablegte. Seit 1965 bin ich verheiratet. Ich habe zwei Kinder.